

交流刺激による平滑筋及び心筋の収縮について (II)*

林 二三男

札幌医科大学生理学教室 (主任 永井教授)

The Contraction of the Heart and Smooth Muscle by Alternating Current Stimulation (II)

By

FUMIO HAYASHI

Department of Physiology, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. NAGAI)

In the preceding paper, it was reported that the plain muscle develops two tension peaks in relation to the voltage of alternating current stimulation. In order to determine the type of contraction in these two peaks of tension development, the contraction curve was observed.

Though this inference from the rising and relaxing velocity of the contraction curve as attempted with skeletal muscle was not successful, the contraction curve induced by the stimulation of low voltage shows aquiver which could be caused by the automaty. This quiver can not be observed in the contraction curves induced by the stimulation of high voltage or in the circumstance of high K ion concentration.

At the same time, the strength tension relation of skeletal muscle was studied. However, no phenomenon which can be considered to correspond to the characteristic contraction of plain muscle was induced by the stimulation of high voltage or in the circumstance of high K ion concentration.

Thus the view point of the preceding report was supported again and the difference between the attitude of plain and of skeletal muscle against the high voltage stimulation was discussed.

前報¹⁾において筆者は家兎子宮筋、家兎直腸、及び蕁心臓等に交流刺激を加えると、その発生張力は刺激電圧に対し2つの山を有することを報告し、この現象の機構として、低電圧側の山は筋の形質膜における興奮機構を介するものであり、高電圧側の山は筋の収縮機構が膜機構を介さず直接刺激電流によって発動されるために出現するというCsapo²⁾の見解を検討した。

本報において筆者は、さらに家兎子宮筋及び家兎直腸について交流刺激に対する張力曲線を観察して、その形状からこの二様の収縮形式を区別しようと試みるとともに、また平滑筋における成績と比較するために骨格筋についても前報と同様の観察を行なった。

実験方法

1. 実験材料

A. 家兎子宮：前報¹⁾と同様 oestrogen 処理を加えたものを用いた。

B. 家兎直腸：前報¹⁾と同じ。

C. 骨格筋：蕁腓腸筋、大黒ネズミ縫工筋、家兎縫工筋等を用いた。

筋は出来得る限り速かに新鮮な状態で摘出し、蛙筋は Ringer 氏液に、温血動物の筋は予め加温、酸素飽和した Krebs 氏液に入れ直ちに実験に供した。

2. 装置並びに実験操作

前報¹⁾と同じ装置を用いた。骨格筋の場合にあつては、疲労に陥りやすいため刺激時間を1秒とし、また刺激間隔は1分以上5分まで種々に調節して実験を行なった。

実験成績

1. 平滑筋の交流刺激による張力曲線

A. oestrogen 処理家兎子宮筋

a) 正常 Krebs 氏液中の子宮筋の張力曲線：Krebs 氏液中で子宮筋に交流刺激を加えると、張力曲線は刺激電圧とともに変化する。その代表的な一例を Fig. 1 に示す。

即ち比較的弱刺激において筋は既に立ち上りに急速且つ大なる張力を発生し (Fig. 1 A, B) 刺激電圧の増加とともに

* 本研究費の一部は、文部省科学研究費並びに北海道総合開発局よりの科学研究費補助金によつた。ここに深甚なる謝意を表す (永井)

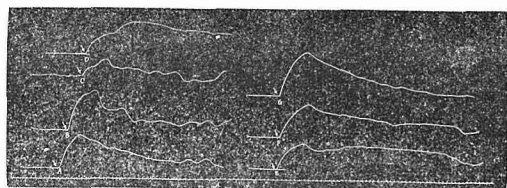


Fig. 1. Contraction curve of oestrogen dominated rabbit uterus in relation to the strength of a. c. stimulation (in normal Krebs solution).

Strength of the stimulation (duration: 5 sec, interval: 1 min.).

A: 10 volt B: 20 volt C: 30 volt D: 40 volt
E: 50 volt F: 60 volt G: 70 volt

Isometric lever, Time mark: 1 sec.

張力は一旦かえつて減少する (Fig. 1 C)。この低電圧側における張力は、大体刺激時間に一致して増大し、刺激の終了とともに低下するが、すぐには基線に達せず相当長時間に亘る尾を引く。この尾部は一般に平滑でなく、著明な揺れが認められる。刺激強度をさらに増すと尾部は弱刺激側と異なつて平滑となり、同時に高くなかなか弛緩に移行しない (Fig. 1 D, E)。刺激強度がそれ以上となると、次第に最初の立ち上りが急速且つ大となり、尾部はさらに平滑となる (Fig. 1 F, G)。

ここで注意すべきことは発生張力が再び増加を始めようとする附近の刺激強度で Fig. 1 D に見られるように第1の速かな立ち上りの後にさらにもう一つの収縮が附加されたような曲線がしばしば認められたことである。

b) 高 K 濃度 Krebs 氏液中の子宮筋の張力曲線: 正常 Krebs 氏液中の Na の大部分を K で置換した液の中へ oestrogen 処理子宮筋を浸すと、前報に述べた如く弱刺激側の発生張力の山が消失するが、この状態において張力曲線を観察した。Fig. 2 にその一例を示す (これは Fig. 1 において使用したものと同一筋肉の成績である)。即ち低電圧側では発生張力は非常に低いが、刺激電圧が増すに従つて発生張力は増加し、刺激終了と同時に平滑な尾部を引いて低下する。曲線の形は Fig. 1 の高電圧側の曲線に似るが、尾部はさらに平滑でどの電圧にあつても 2 段に収縮する曲線は認められず、また弛緩の速度は一般に速いである。

以上の成績における張力と刺激強度との関係を示せば、Fig. 3 の如くなる。

B. 家兎直腸

直腸は 37°C の Krebs 氏液中でかなりの自働性を有するが微量の adrenaline (0.017%) で抑制される。この状態において子宮筋と同様に張力曲線を観察した (Fig. 4)。adrenaline 存在下で低刺激電圧における尾部及びその揺れは子宮筋における程著しくないが、揺れは収縮期において明

らかに認めることが出来る (Fig. 4 A, B)。なおこの例においても Fig. 4 C において見られるように、低電圧側と高電圧側の山の境附近において子宮筋の場合と同様最初の立ち上りに続く第2の収縮が見られる例が多かつた。

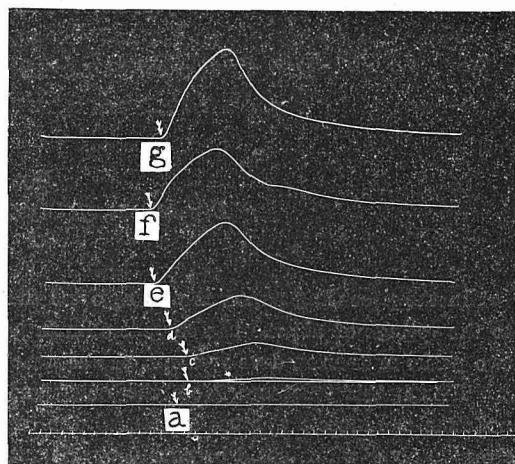


Fig. 2. Contraction curve of oestrogen dominated rabbit uterus in relation to the strength of a. c. stimulation (in the Krebs solution in which Na ion was almost replaced by K ion).

Strength of the stimulation (duration: 5 sec, interval: 1 min.).

a: 10 volt b: 20 volt c: 30 volt d: 40 volt
e: 50 volt f: 60 volt g: 70 volt

Isometric lever, Time mark: 1 sec.

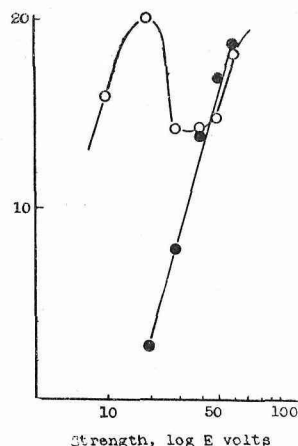


Fig. 3. Strength-tension relation of oestrogen dominated rabbit uterus by a. c. stimulation.

Empty circles: Tension of rabbit uterus in normal Krebs solution.

Full circles: Tension of rabbit uterus in Krebs solution in which Na ions were almost replaced by K ions.

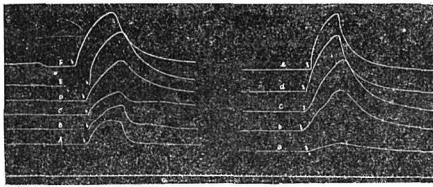


Fig. 4. Contraction curve of rabbit rectum in relation to the strength of a. c. stimulation.

Left: in normal Krebs solution.

Right: in Krebs solution in which Na ions are almost repalced by K ions.

Strength of stimulation (duration: 5 sec, interval: 1 min.)

A: 10 volt a: 20 volt
B: 20 volt b: 30 volt
C: 30 volt c: 40 volt
D: 40 volt d: 50 volt
E: 50 volt e: 60 volt
F: 60 volt

Isometric lever, Time mark: 1 sec

高 K 濃度 Krebs 氏液中における成績も子宮筋の場合とほぼ等しい。

2. 骨格筋に対する交流刺激の影響

種々の骨格筋について前報で平滑筋で行なつたと同様の操作を試みた。Fig. 5 は鼠の腓腸筋の成績である。即ち筋の発生張力は刺激電圧を次第に増加させると、この例では約 25 volt 附近で一応最大に達し、次いで張力は逆に減少する (A), (B) に示すように刺激電圧を 0 から (A) の範囲を越えてさらに上昇させると、一旦最大に達してから下降した張力は 45~65 volt において最低となり、再び上昇を始め、85 volt で第 2 の山を作る。(C) の操作は 20 volt の刺激を (A), (B) の操作終了後の筋に反復加えたものである。しかし (C) においては (A) で最大附近の収縮を示した電圧 (20 volt) を以て長時間にわたり反復刺激を加えても殆んど張力は回復しない。

Fig. 6 に KCl 処理の交流刺激に対する影響を示す。この例における低電圧側の最大張力を示す刺激電圧 (5 volt) を以つて刺激を加えながら Ringer 氏液中の Na の大部分を K で置換した液に浸すと次第に収縮は小さくなり遂に消失する。少いで刺激電圧を上昇させると僅かに反応するが直ちに疲労し、電圧を上げても 130 volt 以内 (極間隔 5 cm) では殆んど見るべき収縮を示さず、到底平滑筋に見られるような正常液中低電圧側の最大張力と比較し得る如き大きさには達し得ない。

このように骨格筋は疲労し易いため、刺激時間を短くし、刺激間隔を増し、条件を種々に変えて筋が疲労に陥る前に現象を捕えようとしたが、遂に平滑筋の如き正常液或いは高 K 濃度 Krebs 氏液中における高電圧側の収縮は観

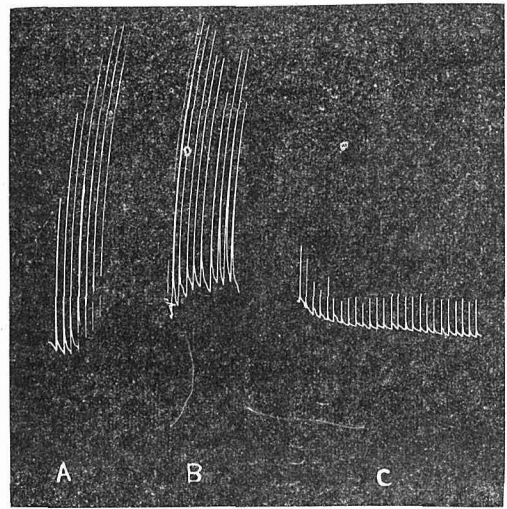


Fig. 5. Strength-tension relation of frog's gastrocnemius muscle in normal Ringer solution by a. c. stimulation (duration: 1 sec, interval: 1 min).

Strength of the stimulation.

A: 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 volt

B: 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95 volt

C: 20 volt

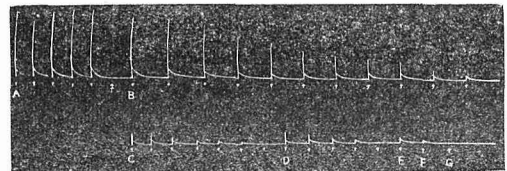


Fig. 6. The effect of K ions on the contraction of frog's gastrocnemius muscle by a. c. stimulation. Strength of the stimulation (duration: 1 sec).

A: 5 volt B: 5 volt C: 20 volt D: 40 volt

E: 60 volt F: 80 volt G: 100 volt

Interval of the stimulation (A: 2 min., B: 4 min., C-G: 2 min.)

† The Ringer solution was replaced by a new solution in which Na ions were almost replaced by K ions.

Isometric lever, Time mark: 1 sec.

察されなかつた。またさらに温血動物の骨格筋においても同様の実験を試みたが、程度の差はあつても成績は本質的に鼠の腓腸筋と同様であり、平滑筋の如き高電圧側の収縮は観察し得なかつた。

総括並びに考按

1. 張力曲線の形について

oestrogen 処理家兎子宮及び家兎直腸は交流刺激に対

し、刺戟電圧の上昇に伴ないその張力曲線が変化する。

刺戟電圧の変化に対する発生張力の関係は前報において報告したところであるが本実験においても Fig. 3 に示す如く、刺戟電圧に関し発生張力は低電圧側と高電圧側との二つの山を有し、前報に示すところと一致する。Csapó²⁾はこの低刺戟電圧側における山は筋の膜機構を介する収縮であり、高電圧側の山は膜機構を介さず、刺戟電流が直接収縮機構を発動した結果であるとした。

子宮筋においてこの低電圧側及び高電圧側における張力曲線を比較すると、その形の上で最も著明な点は尾部の形状である。即ち低電圧においては尾部に著明な揺れが認められるに反し、高電圧側では殆んど認められない。この揺れは平滑筋臓器のいわゆる自働性の発現であり、結局は筋の膜機構を介して刺戟が伝播されて筋線維の収縮が惹起されたものである。従つてこの低電圧部では膜機構がその機能を保つていてと考えられる。これに反し高電圧部では尾部における揺れを認めることが出来ない。一方高 K 濃度 Krebs 氏液で灌流され、細胞内外の ion 勾配が失われた結果膜の機能が存在しないと考えられる子宮筋若しくは直腸においても高電圧側では正常筋に近い張力を発生することは、前報において述べ本報においても Fig. 2 に見るところであるが、その張力曲線は正常 Krebs 氏液中の筋の高電圧側曲線に類似の形状を示す。尾部は正常液中高電圧側のものよりさらに平滑であり、揺れは殆んど認められない。直腸ではこの実験条件下に尾部の形状は異なるが、低電圧側の山に於いて収縮期に揺れが発現し、他の点では子宮筋と同様である。以上のことは正常 Krebs 氏液中における高電圧刺戟が膜機構の機能を抑制することを意味するものであり、高電圧側の収縮は刺戟電流の収縮機構に対する直接効果であるという Csapó²⁾の見解を支持するものと考えられる。

平滑筋の刺戟に対する電氣的及び機械的な反応については、従来その構造並びに性質の複雑さの故に骨骼筋におけるほど詳細には知られていないが、その興奮の伝播は平滑筋臓器にあつては共存する神経組織には殆んど関係せず筋組織自身に由るといわれ³⁾、平滑筋臓器の条片は刺戟に対してあたかも 1 個の大きな筋細胞の如く反応することが知られている。Csapó³⁾の見解に立てば低電圧側及び高電圧側において、前者は興奮の伝播を伴う収縮であり、後者は興奮の伝播なしに筋の各部分が刺戟電流の強弱に従い一齊に収縮するものと考えられる。従つて骨骼筋において収縮の様式が、張力曲線から区別されている⁴⁾ように平滑筋においてもこのおのおの収縮様式により張力曲線の形に特徴的な差の発現することを期待したが、予期した結果は得られなかつた。ただ同程度の張力発生に対して、低電圧側

収縮が高電圧側に比べて曲線の立ち上りが幾分速かなうであるが、あまり特徴的とはいえない。このことは使用した筋の長さ (5 cm)、平滑筋の興奮伝播速度 (2~3 cm/sec) 及び刺戟時間 (5 sec) 等の相互の関係がこの目的のために不適当であつたためと考えられる。

同様に明確な結果は得られなかつたが、より興味あることは、低電圧側と高電圧側の移行部における継起的に起る 2 重の収縮である。即ち移行部において Fig. 1 D, E 及び Fig. 4 C の如く、最初の立ち上りに引き続いて起る第 2 の収縮が大多数の例において認められた。その典型的な一例を Fig. 7 に示す。この曲線は一見 Fig. 3 中に示した正常 Krebs 氏液中の張力—刺戟電圧関係の曲線に似るが、Fig. 7 において高電圧側の収縮を惹起するに足る刺戟の時間的加重が刺戟時間とともに達成されるという段階を想像すれば一応この相似を理解することが出来、従つて継起するこの二つの収縮は上述の二様の収縮が時間的にずれて発生したものとも考えることも可能である。この点を明らかにするために、移行部の電圧においてさらに電圧を細かく分割して曲線の変化を追求したが、残存する自働性の発現に妨げられてこの二様の収縮の消長を明瞭に追跡することは困難であつた。しかしこの現象は将来この二様の収縮の発現が時間的關係から理解される際の有力な手掛りとなる可能性があり、今後に研究が期待されるところである。

以上要するに交流刺戟による平滑筋の収縮において張力曲線の形即ち立ち上り速度、継起する二様の収縮の発現等からする低及び高刺戟電圧側に見られる二様の収縮形式を弁別しようとする試みはあまり判然とした結果を与えなかつたが、しかし低刺戟電圧側においてのみ自動性が発現すること、及び前報に述べた張力—刺戟電圧関係が再び本報で確認されたこと等から考えて、前報に述べた如く平滑筋

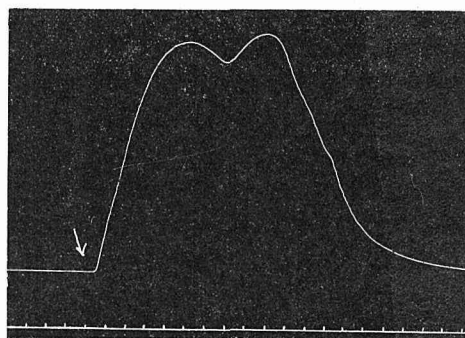


Fig. 7. Contraction curve of rabbit rectum by a. c. stimulation (in normal Krebs solution).
Strength of stimulation: 40 volt
Duration: 5 sec
Isometric lever, Time mark: 1 sec

は交流刺激電圧に従つて二つの収縮形式を発現すると考えるのが妥当のように思われる。

2. 骨格筋の成績との比較について

前述の如く平滑筋は低電圧及び高電圧刺激においておのおの特有の収縮様式を有するが、骨格筋においては本実験の示す如く、平滑筋の場合と同じ方法では二様の収縮を区別することは出来ない。Fig. 5 の成績は骨格筋においても一見平滑筋同様、張力は電圧に関し二つの山を有することを示す如くであるが、一旦高電圧刺激を加えると、低電圧側の収縮は平滑筋と異なり充分長時間後も回復せず、筋は不可逆的な変化を受けたものと考えられ、従つて Fig. 3 の骨格筋の高電圧側の山は単にそのような変化の過程を示すにすぎないものと解釈される。事実骨格筋の他の例では張力が低電圧側で一旦最大に達するとそのまま低下を続け、高電圧側の山を作らず、むしろこの型のものが実験例の大部分を占めており、このことも上記の見解を支持するものと考えられる。この傾向は骨格筋の種類を変えても或いは刺激条件を変えて筋の疲労を出来るだけ抑えて実験しても変わらない。

一方高 K 濃度 Krebs 氏液中における成績も骨格筋においては平滑筋に見るように高電圧側の収縮を残すようなことは見られない。高 K 濃度液で処理することにより骨格筋の興奮性は低下し高電圧で刺激しなければ収縮しないが、しかしこれは単なる刺激閾値の上昇であつて、平滑筋の如く高電圧刺激で直接収縮物質が刺激電流で発動されたと考え得るような収縮形式がそのまま残っている故ではない。何となれば Fig. 6 に示すように高電圧で収縮はするが、高 K 濃度液に浸して置くと、時間とともに刺激閾値は比較的速かに上昇し、平滑筋の如く何らかの興奮性を示す場所で止る傾向は見出されないからである。さらにこの状態においては K 収縮は起るが一過性であり、いわゆる rigor mortis は見られない。従つて筋の収縮能力は充分残存するものと思われ、この事実からも刺激による反応の消失は収縮系の疲労でなく、むしろ興奮性の低下と考えるべきである。

従来骨格筋について膜機構の機能を抑制した条件で収縮を観察した報告がある⁷⁻⁹⁾。玉重⁹⁾によれば、蛙筋の単一線維は高 K 濃度環境で膜の伝播機能を奪つても弛緩する能力がある限り、刺激電流さえ強くすれば cathodic shortening は必ず見られるという。また Sten-Knudsen⁸⁾ は直流及び交流刺激を用いて novocain 処理の蛙筋の収縮を観察したが、その収縮を同じく cathodic shortening として理解しており、刺激電圧が 2 volt/cm 以上の時は速かに筋の状態は悪化すると述べている。従つてこれらの成績においても骨格筋は高 K 濃度環境下に電気刺激によつて収縮

はするが、その被刺激性は本報におけると同様速かに減退することが視われ、何れにおいても平滑筋の如く高 KCl 濃度下に高電圧刺激に対し繰り返し力強く反応するような成績は得られていない。従つてこれらの報告を参照しても本実験に示された骨格筋と平滑筋の差は依然として残るといえる。

他方渡辺¹¹⁾ は cocain を用いて筋を麻酔し、筋の収縮は原形質の脱分極によつてのみ起るとその短報中に述べている。また Sten-Knudsen⁸⁾ も膜が伝播機能を失つた状態で cathodic shortening は trans membrane current によつて起ると報告し、この状態でもなお膜機構がその局所の収縮系を支配すると考えている。これらの考えに従えば高 K 濃度環境中の平滑筋の収縮機作に対する Csapó²⁾ 並びに著者の見解は訂正を要するかも知れない。即ち著者はこの条件では刺激電流が直接収縮機構を発動すると考えるに對し、彼等はこの状態においても膜の介在を考えているからである。この可能性を含めて、高電圧刺激に対する平滑筋及び骨格筋の態度の差の原因として、1) この状態にあつてもなお局所を支配する膜が存在し、その機能に差があるのか、2) いわゆる形質膜ではなしに筋の収縮系の機能を調節する物質系の性質に差があるのか、3) 収縮系物質自体に差があるのか、の三つの場合を考えることが出来る。

玉重⁹⁾ は上述の cathodic shortening に対する渡辺¹¹⁾、Sten-Knudsen⁸⁾ 等の見解と異なり、膜の機能は存在しなくとも筋原形質の電流に対する反応は営まれると考えて、cathodic shortening を説明している。従来一般に考えられているように、興奮機構が細胞内外の ion の濃度勾配を形成する細胞表面の形質膜に由来するとすれば、細胞外 K 濃度増加或いは麻酔剤等で膜電位が失われた状態では少なくとも従来の概念による膜機構は失われていると考えるのが自然であり、玉重⁹⁾ の考え方が妥当のように思われ、筆者並びに Csapó²⁾ の見解の根拠の一部もここに存する。しかし玉重の成績においても膜の伝播機能が失われた状態で収縮は陰極部附近にのみ起るとされており、電流或いは電場の収縮系に対する直接効果というよりは何等かの電極効果を予想すべきであるとも考えられ、彼の成績のみからでは、この状態における膜の介在を否定するのには不充分であると思われる。

ともあれ、以上のように骨格筋の cathodic shortening に対する膜の介在についても研究者により意見の相違があり、また骨格筋についてのこの知見がそのまま平滑筋に敷衍し得るか否かは全く別の問題であつて、この点は現在殆んど明らかでなく、前述の可能性の第 1 に挙げた局部支配的な膜機構の存在及びその性質の差に関しては問題がなお、今後に残されるものと思われる。

しかしながら、以上の可能性は勿論除外出来ないにしても、上述の第2, 3の場合についてその可能性を示唆する2, 3の報告がある。即ち Szent-Györgyi¹²⁾ は骨骼筋と平滑筋とでは、その収縮系たる actomyosin-ATP 系の作用を調節する regulating substance に両筋の生理学的性質の差の主なる原因があると述べ、また収縮系たる actomyosin 系にも質的並びに量的に差があるという報告もある^{9), 10)}。現在のところ、種々の筋の各状態における収縮系及びその調節諸物質系の状態に対する知識は決定的でなく、また分離した収縮系物質に対する電流の作用も現在までのところ認められていない。しかし以上の観点からする今後の研究が、これらの問題に対する解答を与え、且つ筋収縮の本態を理解する上に重要な意義を有するものと考えられる。

摘 要

- 1) 前報の成績に引き続き oestrogen 処理家兎子宮及び家兎直腸に交流刺激を加え、その張力曲線を観察した。
- 2) 刺激電圧—張力関係については前報の成績が再確認された。
- 3) 張力曲線の立ち上り及び弛緩の速度からは低及び高刺激電圧による収縮様式を明らかに特徴づけることは出来なかつたが、低電圧による張力曲線には自働性の発現と思

われる揺れが著明に認められ、高刺激電圧側及び高 K 濃度環境中の収縮にはそれが認められない。

- 4) 一方骨骼筋に対しても刺激電圧張力関係を求めたが、高圧側及び高 K 濃度環境下の平滑筋の成績に対応するような現象は見出されなかつた。
- 5) 以上から平滑筋の低及び高刺激電圧側における収縮様式に対する前報の見解が再び支持され、また骨骼筋の成績との差について論じた。

(昭和 32. 3. 29 受付)

文 献

- 1) 林：札幌医誌 10, 20 (1956).
- 2) Csapó, A.: Nature 173, 1019 (1954).
- 3) Bozler, E.: Biol. Symp. 3, 95 (1941).
- 4) 玉重：生体の科学 7, 274 (1956).
- 5) 玉重：Jap. J. Zoology 11, 101 (1953).
- 6) 梅沢：動物学雑誌 65, 1 (1956).
- 7) Bay, Z.: Nature 167, 482 (1951).
- 8) Sten-Knudsen, D.: J. Physiol. 125, 396 (1954).
- 9) Csapó, A.: Am. J. Physiol. 160, 46 (1950).
- 10) Snellman, D.: Biochim. Biophys. Acta 13, 2 (1954).
- 11) 渡辺昭：日生誌 17, 626 (1955).
- 12) Szent-Györgyi, A.: Muscular Contraction Acad. Press. New York, (1951).